

# HEPATITELE VIRALE B MUTANTE: PROBLEMĂ DE INTERES ACADEMIC SAU CU CONSECINȚE LA DISTANȚĂ?

Irina Castraveț, doctorandă, USMF “Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Îndeplinirea directivelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru vaccinare, este indiscutabil una dintre cele mai efective căi de profilaxie a hepatitei virale B (HVB) în aspect global. Deciziile recente ale OMS recomandă includerea vaccinării contra HVB din anul 1997, în programele naționale de imunizare a copiilor. Pentru regiunile cu nivelul scăzut de răspândire a HVB, inclusiv pentru Europa, a fost propusă efectuarea adăugătoare a imunizării universale a adolescenților [1, 2]. Concomitent, categoriilor vaccinate, le-au fost atribuiți și adulții, care constituie „grupul de risc”. Vaccinele efective împotriva HVB, care conțin antigeni de suprafață înalt imunogene, au devenit accesibile la începutul anilor '80. cu toate acestea, deja este descris un număr mare de mutații ale proteinelor virale, ceea ce ne face să ne întrebăm dacă vor putea vaccinele moderne să-și îndeplinească funcția la fel de efectiv și în viitor.

## Variantele și mutantele HVB: terminologie

Conform terminologiei genetice, cuvântul *mutant* descinde de la *mutare* – a se schimba și constituie gen, cromosom, organism sau populație, care diferă de la tulpina sălbatică, prin una sau mai multe mutații. Mutația, la rândul său, este schimbarea ereditară a materialului genetic, relativ stabilă, care constă în modificarea biochimică a codonului sau fizică al corelațiilor intercromosomiale. Mutația punctiformă apare ca rezultat al substituției, suplinirii sau deleției nucleotidelor. Poate fi și rearanjarea sau deleția întregii succesiuni a nucleotidelor. Se petrec, de asemenea, și mutații care duc la devierea nivelului de citire: utile (missense) și fără sens (nonsense). Unii autori delimitează termenele de „mutantele” și „variantele”, primele relatând consecutivitatea schimbărilor ca rezultat al acțiunii din exterior, așa ca agenții chimici, radiația, temperatura și selecția imunologică, altele atribuindu-se schimbărilor apărute în mod natural [4, 5, 7].

## Mutantele HVB specifice

Relația gazdă-virus este un schimb complicat și dinamic, care constă dintr-un șir de aspecte, manifestarea patogenzei și mutagenzei virale. Mutațiile punctiforme primare sunt preponderent în cazurile în care permit virusului „să se ascundă” de la răspunsul gazdei. Evoluția ulterioară a mutațiilor, arată că a doua generație a mutantelor se selectează ca rezultat al inducției reacțiilor imune letale contra primei generații. Astfel, peste un interval de timp, structura antigenică a virusului devine mai complicată. În așa fel, gazdei îi este tot mai dificil de a „prinde” virusul prin intermediul mecanismelor imunologice. Mărirea numărului mutațiilor în caz de HVB cronice în faza acutizării este dovadă a caracterului adaptativ [3].

Mutații VHB au fost descrise în literatura de specialitate de multiple ori [8, 15]. Existența mutațiilor a fost presupusă, pentru prima dată, atunci când la bolnavii cu hepatita B cronică, care expresau ADN sau ARN VHB, nu au fost depistați markerii serologici ai activității sau ai infecției suportate, în special, lipsa HBsAg sau anti-HBs respectiv. În legătură cu faptul că infecția HVB poate persista timp îndelungat, mutațiile pot deveni clinic manifeste. A fost dovedită existența mutațiilor pre-core, promotorului core, mutațiile genelor core, genelor S și pre-S, genelor polimerazei și X.

În serul sanguin al pacientelor infectate cu astfel de mutanți, nu se constată HBeAg, hepatocitele afectate nu expresează pe suprafața sa HBeAg. În legatură cu aceea că HBeAg este o țintă imunologică importantă, aceste celule nu sunt supuse „kilingul-ui”, ca rezultat al sistemului imun al gazdei. La etapele inițiale a formei cronice de HVB, când în serul sanguin poate fi depistat HBeAg, tulpina sălbatică a virusului supraviețuiește. La etapele ulterioare, populația virusului scade cantitativ și probabil, ca rezultat al interacțiunii îndelungate cu sistemul imun al gazdei, se petrec mutații care duc la dereglarea expresiei HBeAg. Mutanții HBeAg-negativi au prioritate și devin tulpină dominantă, astfel contribuind la persistența infecției. Mutațiile codonului se întâlnesc pe larg la pacienții cu hepatită cronică activă sau neactivă și la purtătorii asimptomatici [9, 10]. Interesul sporit al mutației genei S a apărut după identificarea mutațiilor la copiii născuți de la mamele HBeAg pozitive, care s-au îmbolnăvit de hepatită B cu toate că a fost făcută imunoprofilaxia pasivă-activă [6]. La acești copii, a fost

determinată o circulație simultană a HBsAg și anti-HBs. La investigația copiilor născuți de la mamele purtătoare de HVB în SUA, a fost stabilit un număr mare de cazuri de infecție cronică dobândită, deși imunizarea pasivă-activă a fost efectuată [19]. În prezent, sunt înregistrate o mulțime de mutații care nu se diagnostică prin HBsAg teste, ceea ce duce la erori diagnostice și greșeli în determinarea subtipului virusului [11]. Mutațiile genelor polimerazei pot fi generate de apariția rezistenței la terapia cu analogii nucleozidici și persistența virusului [12, 13, 14]. Sunt descrise multe deleții a genei X la pacienții HBeAg HBsAg negativi. Lipsa markerilor serologici HVB este o particularitate caracteristică în caz de deleții. O mare parte din deleții în promotorul core, au fost descrise la pacienții cu hepatita B cronică, carcinom hepatocelular, la purtătorii asimptomatici și la bolnavii fără markeri serologici. La nivel diagnostic, este evident că mutațiile genomului HVB pot duce la dezvoltarea infecției cu manifestare serologică atipică [16].

Până în prezent, este cert faptul că discuția la această temă nu s-a încheiat. Vaccinele contemporane sunt inofensive și eficace și merită să fie folosite în programele universale de imunizare. Cu toate acestea, compoziția vaccinilor, includerea mutațiilor în producerea contemporană bazată pe HBsAg, face posibil faptul ca mutațiile apărute să pună, din nou, la îndoială eficacitatea acestei strategii. Sunt studiate și posibilitățile alternative bazate pe blocarea expresiei genelor virale la diferite nivele, care ar putea fi o suplimentare a strategiilor terapeutice sau profilactice existente și a celor de perspectivă. Strategiile antivirale genetice cuprind folosirea enzimelor ARN, „antisense” oligonucleotidelor și sinteza intracelulară a peptidelor și proteinelor. Această cale este una dintre cele mai optime, fiindcă apariția mutantelor ADN se petrece relativ independent de variația consecutivității în genomul viral, astfel minimalizând riscul selecției unor mutații [17]. Aceste viziuni inovatoare, în combinație cu rezultatele studierii genomului uman [18, 19] și cu rezultatele pozitive în domeniul farmaco-geneticii, vor duce la necesitatea revederii concepțiilor de bază existente, așa ca susceptibilitatea, riscul infecțios, imunitatea colectivă, diagnosticul, tratamentul, profilaxia în caz de HVB, constituind aspecte inovatoare și revoluționare în luarea deciziei asupra problemei hepatitei virale B.

#### Bibliografie selectivă

1. Zuckerman A.J. *More than third of world's population has been infected with hepatitis B virus*. BMJ 1999;318:1213.
2. Van Damme P., Kane M., Meheus A.. *Integration of hepatitis B vaccination into national immunisation programmes*. Viral Hepatitis Prevention Board. BMJ 1997;314:1033–6.
3. Feitelson M.A. *Biology of disease. Biology of hepatitis B virus variants*. Lab Invest 1994;71:324–49.
4. Carman W.F.. *The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus*. J Viral Hepatitis 1997;4 (Suppl 1):11–20.
5. *Viral Hepatitis Prevention Board. VHPB consensus statement on HBV mutants and variants*. Viral Hepatitis 1999;Fact Sheet 4:1–2.
6. Carman W.F., Zanetti A.R., Karayiannis P., et al. *Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus*. Lancet 1990;336:325–9.
7. Carman W.F., Mimms L.T.. *Pre-S/S gene variants of hepatitis B virus*. In: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verme G, editors. Viral hepatitis and liver disease. Turin: Edizioni Minerva Medica, 1997:108–15.
8. Hess C., Karayiannis P., Rabel R., Thomas H.C.. *Variants of the hepatitis B virus: a diagnostic and vaccine challenge*. In: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verme G, editors. Viral hepatitis and liver disease. Turin: Edizioni Minerva Medica, 1997:974–6.
9. Lee Y.I., Hur G.M., Suh D.J., Kim S.H.. *Novel pre-C/C gene mutants of hepatitis B virus in chronic active hepatitis: naturally occurring escape mutants*. J Gen Virol 1996;77:1129–38.
10. Laras A, Koskinas J, Avgidis K, Hadziyannis S.J. *Incidence and clinical significance of hepatitis B virus precore gene translation initiation mutations in e antigen-negative patients*. J Viral Hepatitis 1998;5:241–8.
11. Nainan O.V., Stevens C.E., Taylor P.E., Margolis H.S.. *Hepatitis B virus (HBV) antibody resistant mutants among mothers and infants with chronic HBV infection*. In: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verme G, editors. Viral hepatitis and liver disease. Turin: Edizioni Minerva Medica, 1997:132–4.
12. Tipples G.A., Ma M.M., Fischer K.P., Bain V.G., Kneteman N.M., Tyrrell D.L.. *Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo*. Hepatology 1996;24:714–7.
13. Pichoud C., Seigne`res B., Wang Z., Trepo C., Zoulim F.. *Transient selection of a hepatitis B virus*

*polymerase gene mutant associated with a decreased replication capacity and famciclovir resistance. Hepatology* 1999;29:230–7.

14. Arbuthnot P., Capovilla A., Kew M.. *Putative role of hepatitis B virus X protein in hepatocarcinogenesis: effects on apoptosis, DNA repair, mitogen-activated protein kinase and JAK... STAT pathways. J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:357–68.

15. Carman W.F.. *Molecular variants of hepatitis B virus. Clin Lab Med* 1996;16:407–28.

16. Davis G.L.. *Hepatitis B: diagnosis and treatment. South Med J* 1997;90:866–70.

17. Von Weizsäcker F., Wieland S., Köck J., et al.. *Gene therapy for chronic viral hepatitis: ribozymes, antisense oligonucleotides, and dominant negative mutants. Hepatology* 1997;26:251–5.

18. Rumyantsev S.N.. *Observations on constitutional resistance to infection. Immunol Today* 1992;13:184–7.

19. Van Ommen G.J.B., Bakker E., den Dunnen J.T.. *The human genome project and the future of diagnostics, treatment, and prevention. Lancet* 1999;354 (Suppl 1):SI5–SI10.

### **Rezumat**

Articolul dat prezintă o selecție de date din literatura modernă, în care se reflectă una dintre importante probleme ale hepatitelor și anume mutațiile virusului hepatitei B, problemele diagnosticului, fiind consemnate unele particularități specifice. În cadrul lucrării au fost prezentate și analizate date despre specificul relației gazdă-virus ce este un schimb complicat și dinamic, care constă dintr-un șir de aspecte, manifestarea patogenezei și mutagenezei virale.

### **Summary**

This article represents a collection of data from latest medical sources, which reflects one of the important problems of the hepatitis and in particular the mutation of the viral hepatitis, the problems of the diagnostics, and underlined specific particularities. During the study, the information about specific of the relations host-virus, which is complicate and dynamic change, the manifestation of the viral pathogenesis and mutagenesis was presented and analyzed.